

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор

Един флакон съдържа 44 mg елранатамаб (elranatamab) в 1,1 ml (40 mg/ml).

ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор

Един флакон съдържа 76 mg елранатамаб (elranatamab) в 1,9 ml (40 mg/ml).

Елранатамаб е IgG2 капа биспецифично антитяло, получено от две моноклонални антитела (mAbs). Елранатамаб е произведен с използване на две рекомбинантни клетъчни линии от яйчник на китайски хамстер (CHO).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до светлокафяв разтвор, с рН 5,8 и осмоларитет приблизително 301 mOsm/l.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

ELREXFIO е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен множествен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включително имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло и при които е наблюдавана прогресия на заболяването по време на последната терапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне и наблюдава от лекари с опит в лечението на множествен миелом.

ELREXFIO трябва да се прилага чрез подкожна инжекция от медицински специалист, разполагащ с подходящо обучен персонал и необходимото медицинско оборудване за лечение на тежки реакции, включително синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) и синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) (вж. точка 4.4).

Необходимо е да се направи изследване на пълна кръвна картина преди започване на лечението. Трябва да бъде изключена всяка възможност за активни инфекции и/или бременност при жени с детороден потенциал (вж. точки 4.4 и 4.6).

### Дозировка

#### *Препоръчителна схема на прилагане*

Препоръчителните дози са стъпаловидно повишаващи се дози 12 mg на ден 1 и 32 mg на ден 4, последвани от пълната доза за лечение 76 mg седмично - от седмица 2 до седмица 24 (вж. таблица 1).

При пациентите, които са получили най-малко 24 седмици лечение и са постигнали отговор, интервалът на прилагане трябва да премине към схема на прилагане на всеки две седмици.

ELREXFIO трябва да бъде приложен в съответствие със схемата за повишаване на дозата в таблица 1 за намаляване на появата и тежестта на CRS и ICANS. Поради риска от CRS и ICANS пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми в продължение на 48 часа след приложението на всяка от 2-те стъпаловидно повишаващи се дози и да бъдат инструктирани да останат в близост до лечебно заведение (вж. точка 4.4).

**Таблица 1. Препоръчителна схема на прилагане на ELREXFIO**

Схема на прилагане	Седмица/ден	Доза	
Повишаваща се доза <sup>а,б</sup>	Седмица 1: ден 1	Повишаваща се доза 1	12 mg
	Седмица 1: ден 4	Повишаваща се доза 2	32 mg
Седмична доза <sup>а,в,г</sup>	Седмица 2–24: ден 1	Пълна доза за лечение	76 mg веднъж седмично
Приложение на всеки 2 седмици <sup>г,д</sup>	Седмица 25 и след това: ден 1	Пълна доза за лечение	76 mg веднъж на всеки две седмици

а. Лекарствените продукти за премедикация трябва да бъдат приложени преди първите три дози ELREXFIO.

б. Между повишаваща се доза 1 (12 mg) и повишаваща се доза 2 (32 mg) трябва да има интервал от най-малко 2 дни.

в. Между повишаваща се доза 2 (32 mg) и първата пълна доза за лечение (76 mg) трябва да има интервал от най-малко 3 дни.

г. Между дозите трябва да се поддържа интервал от най-малко 6 дни.

д. При пациентите, които са постигнали отговор.

Забележка: Вижте таблица 5 за препоръки относно повторното започване на лечение с ELREXFIO след отлагания на дози.

#### *Препоръчителни лекарствени продукти за премедикация*

Следните лекарствени продукти за премедикация трябва да бъдат приложени приблизително 1 час преди първите три дози ELREXFIO, което включва повишаваща се доза 1, повишаваща се доза 2 и първата пълна доза за лечение, както е описано в таблица 1 за намаляване на риска от CRS (вж. точка 4.4):

- парацетамол 500 mg перорално (или еквивалент)
- дексаметазон 20 mg перорално или интравенозно (или еквивалент)
- дифенхидрамин 25 mg перорално (или еквивалент)

Трябва да се обмисли приложение на профилактични антимикробни и противовирусни средства според съответните местни терапевтични ръководства (вж. точка 4.4).

### Корекции на дозата въз основа на токсичността

Не се препоръчват намаления на дозата ELREXFIO. Възможно е да са необходими отлагания на дозата с цел лечение на прояви на токсичност (вж. точка 4.4).

Вижте таблици 2 и 3 относно препоръчителните действия при нежелани реакции съответно CRS и ICANS.

Вижте таблица 4 за препоръчителните действия при други нежелани реакции.

#### Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

CRS трябва да се идентифицира въз основа на клиничните прояви (вж. точка 4.4). Трябва да се направи оценка и да се приложи лечение на пациентите в случай на други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония. Трябва да се приложи поддържащо лечение за CRS (включително, но не само, антипиретици, интравенозно приложение на течности, вазопресори, IL-6 или инхибитори на рецептори за IL-6, допълнителен кислород и т.н.) според необходимостта. Трябва да се обмисли провеждане на лабораторни изследвания за проследяване за дисеминирана интравасална коагулация (disseminated intravascular coagulation, DIC), проследяване на хематологични показатели, както и белодробната, сърдечната, бъбречната и чернодробната функция.

**Таблица 2. Препоръки за лечение на CRS**

Степен <sup>а</sup>	Наблюдавани симптоми	Действия
Степен 1	Температура $\geq 38$ °C <sup>б</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете лечението до отзвучаване на CRS.<sup>б</sup></li> <li>• Приложете поддържащо лечение.</li> </ul>
Степен 2	Температура $\geq 38$ °C и: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хипотония, повлияваща се от течности и без необходимост от вазопресори, и/или</li> <li>• Необходимост от нископоточна терапия с кислород посредством назална канюла<sup>г</sup> или безконтактно подаване на кислород</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете лечението до отзвучаване на CRS.<sup>б</sup></li> <li>• Приложете поддържащо лечение.</li> <li>• Проследявайте пациентите ежедневно в продължение на 48 часа след следващата доза ELREXFIO. Инструктирайте пациентите да останат в близост до лечебното заведение.</li> </ul>
Степен 3 (първа поява)	Температура $\geq 38$ °C и: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хипотония, изискваща един вазопресор със или без вазопресин, и/или</li> <li>• Необходимост от високопоточна терапия с кислород посредством назална канюла<sup>г</sup>, маска за лице, маска без обратно вдишване или маска Venturi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете лечението до отзвучаване на CRS.<sup>б</sup></li> <li>• Приложете поддържащо лечение, което може да включва интензивни грижи.</li> <li>• Приложете лекарствените продукти за премедикация преди следващата доза ELREXFIO.</li> <li>• Проследявайте пациентите ежедневно в продължение на 48 часа след следващата доза ELREXFIO. Инструктирайте пациентите да останат в близост до лечебното заведение.</li> </ul>
Степен 3 (рекурентна)	Температура $\geq 38$ °C и: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хипотония, изискваща един вазопресор със или без вазопресин, и/или</li> <li>• Необходимост от високопоточна терапия с кислород посредством назална канюла<sup>г</sup>, маска за лице, маска без обратно вдишване или маска Venturi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекратете окончателно лечението.</li> <li>• Приложете поддържащо лечение, което може да включва интензивни грижи.</li> </ul>

**Таблица 2. Препоръки за лечение на CRS**

Степен 4	Температура $\geq 38$ °C и: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хипотония, изискваща няколко вазопресора (с изключение на вазопресин), и/или</li> <li>• Необходимост от кислородна терапия с положително налягане (напр. непрекъснато положително налягане в дихателните пътища [CPAP], положително налягане в дихателните пътища с две нива [BiPAP], интубация или механична вентилация)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекратете окончателно лечението.</li> <li>• Приложете поддържащо лечение, което може да включва интензивни грижи.</li> </ul>
----------	---	--

- а. На базата на степените за CRS на Американското дружество по трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) от 2019 г.
- б. Дължаща се на CRS. Невинаги може да се наблюдава повишена температура едновременно с хипотония или хипоксия, тъй като може да е маскирана от интервенции като приложение на антипиретици или антициткинова терапия.
- в. Вижте таблица 5 за препоръки относно повторното започване на лечение с ELREXFIO след отлагания на дози.
- г. Назална канюла с нисък поток е  $\leq 6$  l/min, а назална канюла с висок поток е  $> 6$  l/min.

Неврологична токсичност, включително ICANS

Трябва да се изключат други причини за неврологичните симптоми. Пациентите трябва незабавно да бъдат оценени и лекувани в зависимост от тежестта. Трябва да се приложи поддържащо лечение, което може да включва интензивни грижи, при тежки или животозастрашаващи неврологични токсичности. Пациентите, които получат ICANS степен 2 или по-висока при предходната доза ELREXFIO, трябва да бъдат инструктирани да останат в близост до лечебно заведение и да бъдат проследявани ежедневно в продължение на 48 часа за признаци и симптоми след следващата доза.

**Таблица 3. Препоръки за лечение на ICANS**

Степен <sup>а</sup>	Наблюдавани симптоми <sup>б</sup>	Действия
Степен 1	Скор по ICE 7-9 <sup>в</sup>  Или потиснато ниво на съзнание <sup>г</sup> : събужда се спонтанно.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете лечението до отзвучаване на ICANS.<sup>д</sup></li> <li>• Проследявайте неврологичните симптоми и обмислете консултация с невролог за допълнителна оценка и лечение.</li> <li>• Обмислете използването на противогърчови лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.</li> </ul>
Степен 2	Скор по ICE 3-6 <sup>в</sup>  Или потиснато ниво на съзнание <sup>г</sup> : събужда се при гласово повикване.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете лечението до отзвучаване на ICANS.<sup>д</sup></li> <li>• Прилагайте дексаметазон<sup>е</sup> 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне степен 1 или по-ниска, след това намалете дозата постепенно.</li> <li>• Проследявайте неврологичните симптоми и обмислете консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка и лечение.</li> <li>• Обмислете използването на противогърчови лекарствени продукти без</li> </ul>

Степен <sup>а</sup>	Наблюдавани симптоми <sup>б</sup>	Действия
		<p>седативен ефект (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проследявайте пациентите ежедневно в продължение на 48 часа след следващата доза ELREXFIO. Инструктирайте пациентите да останат в близост до лечебното заведение.</li> </ul>
<p>Степен 3 (първа поява)</p>	<p>Скор по ICE 0-2<sup>б</sup></p> <p>или потиснато ниво на съзнание<sup>г</sup>: събужда се само при тактилен стимул,</p> <p>или гърчове<sup>г</sup>, или:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• някакъв клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или</li> <li>• неконвулсивни гърчове, наблюдавани при електроенцефалограма (ЕЕГ), които отзвучават при интервенция,</li> </ul> <p>или повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток при неврологична образна диагностика<sup>г</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете лечението до отзвучаване на ICANS.<sup>д</sup></li> <li>• Прилагайте дексаметазон<sup>е</sup> 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне степен 1 или по-ниска, след това го намалете постепенно.</li> <li>• Проследявайте неврологичните симптоми и обмислете консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка и лечение.</li> <li>• Обмислете използването на противогърчови лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.</li> <li>• Приложете поддържащо лечение, което може да включва интензивни грижи.</li> <li>• Проследявайте пациентите ежедневно в продължение на 48 часа след следващата доза ELREXFIO. Инструктирайте пациентите да останат в близост до лечебното заведение.</li> </ul>
<p>Степен 3 (рекурентна)</p>	<p>Скор по ICE 0-2<sup>б</sup></p> <p>или потиснато ниво на съзнание<sup>г</sup>: събужда се само при тактилен стимул,</p> <p>или гърчове<sup>г</sup>, или:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• някакъв клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или</li> <li>• неконвулсивни гърчове, наблюдавани при електроенцефалограма (ЕЕГ), които отзвучават с интервенция,</li> </ul> <p>или повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток при неврологична образна диагностика<sup>г</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекратете окончателно лечението.</li> <li>• Прилагайте дексаметазон<sup>е</sup> 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне степен 1 или по-ниска, след това го намалете постепенно.</li> <li>• Проследявайте неврологичните симптоми и обмислете консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка и лечение.</li> <li>• Обмислете използването на противогърчови лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.</li> <li>• Приложете поддържащо лечение, което може да включва интензивни грижи.</li> </ul>
<p>Степен 4</p>	<p>Скор по ICE 0<sup>б</sup></p> <p>Или потиснато ниво на съзнание<sup>г</sup> или:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациентът не реагира или е необходимо енергично или многократно тактилно стимулиране за събуждане, или</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекратете окончателно лечението.</li> <li>• Прилагайте дексаметазон<sup>е</sup> 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне степен 1 или по-ниска, след това го намалете постепенно.</li> </ul>

Степен <sup>а</sup>	Наблюдавани симптоми <sup>б</sup>	Действия
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ступор или кома,</li> </ul> <p>или гърчове<sup>г</sup>, или:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• животозастрашаващ продължителен гърч (&gt; 5 минути), или</li> <li>• повтарящи се клинични или електрически гърчове без връщане на изходното ниво между тях,</li> </ul> <p>или моторни находки<sup>г</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дълбока фокална моторна слабост, като хемипареза или парипареза,</li> </ul> <p>или повишено вътречерепно налягане/церебрален оток<sup>г</sup> с признаци/симптоми като:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дифузен церебрален оток при неврологично образно изследване или</li> <li>• децеребрационна или декортикационна поза, или</li> <li>• парализа на VI-ти черепномозъчен нерв, или</li> <li>• едем на папилата, или</li> <li>• триада на Cushing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Може също да се обмисли прилагане на метилпреднизолон 1 000 mg на ден интравенозно за 3 дни.</li> <li>• Проследявайте неврологичните симптоми и обмислете консултация с невролог и други специалисти за допълнителна оценка и лечение.</li> <li>• Обмислете използването на противогърчови лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.</li> <li>• Приложете поддържащо лечение, което може да включва интензивни грижи.</li> </ul>

Съкращения = Енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE).

- а. На базата на степените за ICANS на Американското дружество по трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) от 2019 г..
- б. Лечението се определя от най-тежкото събитие, което не се приписва на някаква друга причина.
- в. Ако пациентът може да бъде събуден и може да се направи оценка на „Енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (ICE)“, оценете:  
Ориентация (ориентиран по отношение на година, месец, град, болница = 4 точки); именуване (наименува 3 предмета, напр. посочете часовник, химикалка, копче = 3 точки); изпълнява команди (напр. „покажи ми 2 пръста“ или „затвори си очите и си покажи езика“ = 1 точка); писане (възможност да напише стандартно изречение = 1 точка); и внимание (обратно броене от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът не може да бъде събуден и не може да се направи ICE оценката (ICANS степен 4) = 0 точки.
- г. Не може да се припише на друга причина.
- д. Вижте таблица 5 за препоръки относно повторното започване на лечение с ELREXFIO след отлагания на дози.
- е. Всички препоръки за приложение на дексаметазон се отнасят за дексаметазон или еквивалентни лекарствени продукти.

**Таблица 4. Препоръчителни действия при други нежелани реакции**

Нежелани реакции	Тежест	Действия
Хематологични нежелани реакции (вж. точка 4.8).	Абсолютен брой на неутрофилите под $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спрете лечението, докато абсолютният брой на неутрофилите достигне <math>0,5 \times 10^9/l</math> или повече.<sup>б</sup></li> </ul>
	Фебрилна неутропения	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спрете лечението, докато абсолютният брой на неутрофилите достигне <math>1 \times 10^9/l</math> или повече и повишената температура отзвучи.<sup>б</sup></li> </ul>
	Хемоглобин под 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спрете лечението, докато хемоглобинът достигне 8 g/dl или повече.<sup>б</sup></li> </ul>
	Брой на тромбоцитите под 25 000/mcl Брой на тромбоцитите между 25 000/mcl и 50 000/mcl с кървене	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спрете лечението, докато броят на тромбоцитите достигне 25 000/mcl или повече и няма данни за кървене.<sup>б</sup></li> </ul>
Други* нехематологични нежелани реакции <sup>а</sup> (вж. точка 4.8).	Степен 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спрете лечението до възстановяване до степен 1 или степен, по-ниска от изходното ниво.<sup>б</sup></li> <li>Прекратете окончателно, ако няма подобрение.</li> </ul>

а. Степен в съответствие с общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), версия 5.0.

б. Вижте таблица 5 за препоръки относно повторното започване на лечение с ELREXFIO след отлагания на дози (вж. точка 4.2).

\* Различни от CRS и ICANS.

#### Повторно започване на ELREXFIO след отлагане на доза

Ако доза бъде отложена, лечението трябва да се започне отново въз основа на препоръките, посочени в таблица 5, и лечението трябва да се възобнови в съответствие със схемата на прилагане (вж. таблица 1). Лекарствените продукти за премедикация трябва да бъдат приложени, както е посочено в таблица 5.



**Таблица 5. Препоръки за повторно започване на лечението с ELREXFIO след отлагане на доза**

Последна приложена доза	Продължителност на отлагането от последната приложена доза	Действие
Повишаваща се доза 1 (12 mg)	2 седмици или по-малко ( $\leq 14$ дни)	Започнете отново с повишаваща се доза 2 (32 mg). <sup>a</sup> Ако се понася добре, увеличете до 76 mg 4 дни по-късно.
	Над 2 седмици ( $> 14$ дни)	Започнете отново схемата на прилагане с повишаваща се доза от повишаваща се доза 1 (12 mg). <sup>a</sup>
Повишаваща се доза 2 (32 mg)	2 седмици или по-малко ( $\leq 14$ дни)	Започнете отново със 76 mg <sup>a</sup> .
	Над 2 седмици до по-малко или равно на 4 седмици (15 дни и $\leq 28$ дни)	Започнете отново с повишаваща се доза 2 (32 mg). <sup>a</sup> Ако се понася добре, увеличете до 76 mg 1 седмица по-късно.
	Над 4 седмици ( $> 28$ дни)	Започнете отново схемата на прилагане с повишаваща се доза от повишаваща се доза 1 (12 mg). <sup>a</sup>
Всяка пълна доза за лечение (76 mg)	6 седмици или по-малко ( $\leq 42$ дни)	Започнете отново със 76 mg.
	Над 6 седмици до по-малко или равно на 12 седмици (43 дни до $\leq 84$ дни)	Започнете отново с повишаваща се доза 2 (32 mg). <sup>a</sup> Ако се понася добре, увеличете до 76 mg 1 седмица по-късно.
	Над 12 седмици ( $> 84$ дни)	Започнете отново схемата на прилагане с повишаваща се доза от повишаваща се доза 1 (12 mg). <sup>a</sup>

a. Приложете лекарствата за премедикация преди дозата ELREXFIO.

#### *Продължителност на лечението*

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

#### *Пропуснати дози*

Ако е пропусната доза, тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро и схемата на прилагане трябва да се коригира за поддържане на интервалите между дозите, както е необходимо (вж. таблица 1).

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не е необходима корекция на дозата (вж. точки 5.1 и 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR]  $> 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Налични са ограничени данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при леко чернодробно увреждане (общ билирубин > 1 до 1,5 × горната граница на нормата (ULN) и всяка стойност на аспартат аминотрансфераза (AST) или общ билирубин ≤ ULN и AST > ULN, вж. точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на ELREXFIO в педиатричната популация за лечение на множествен миелом.

### Начин на приложение

ELREXFIO е само за подкожна инжекция и трябва да се прилага от медицински специалист.

Необходимата доза трябва да се инжектира в подкожната тъкан на корема (предпочитаното място на инжектиране). Също така може да се инжектира в подкожната тъкан на бедрото.

ELREXFIO не трябва да се инжектира в области, където кожата е зачервена, насинена, болезнена, уплътнена или в области, където има белези.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

### Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

Възможно е да се появи CRS, включително животозастрашаващи или реакции с летален изход, при пациенти, които получават ELREXFIO. Клиничните признаци и симптоми на CRS може да включват, но не само, повишена температура, хипоксия, втрисане, хипотония, тахикардия, главоболие и повишени чернодробни ензими (вж. точка 4.8).

Терапията трябва да се започне в съответствие със схемата на прилагане на повишаваща се доза с цел намаляване на риска от CRS и пациентите трябва да се проследяват съобразно това след приложение на ELREXFIO. Лекарствените продукти за премедикация трябва да бъдат приложени преди първите три дози за намаляване на риска от CRS (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат консултирани да потърсят спешно медицинска помощ при поява на признаци или симптоми на CRS.

При първите признаци на CRS приложението на ELREXFIO трябва да се спре и незабавно да се направи оценка на пациентите с оглед на хоспитализация. CRS трябва да се лекува в съответствие с препоръките в точка 4.2 и трябва да се обмисли допълнително лечение съгласно местните терапевтични ръководства. Трябва да се приложи поддържащо лечение за CRS (включително, но не само, с антипиретици, интравенозно приложение на течности, вазопресори, IL-6 или инхибитори на рецептори на IL-6, допълнителен кислород и т.н..) според необходимостта. Трябва да се вземат предвид лабораторните тестове за наблюдение на дисеминирана интравазална коагулация (DIC), хематологичните показатели, както и белодробната, сърдечната, бъбречната и чернодробната функция.

## Неврологични токсичности, включително ICANS

Възможно е да се появят сериозни или животозастрашаващи неврологични токсичности, включително ICANS, след лечение с ELREXFIO (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми (като намалено ниво на съзнание, припадъци и/или двигателна слабост) на неврологични токсичности по време на лечение.

Пациентите трябва да бъдат консултирани да потърсят спешно медицинска помощ при поява на признаци или симптоми на неврологична токсичност.

При първите признаци на неврологична токсичност, включително ICANS, ELREXFIO трябва да се спре и трябва да се обмисли неврологична оценка. Общото лечение на неврологична токсичност (напр. ICANS) е обобщено в таблица 3 (вж. точка 4.2).

Поради потенциала за ICANS пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с тежки или потенциално опасни машини по време на схемата на прилагане на повишаваща се доза и за 48 часа след завършване на всяка от 2-те стъпаловидно повишаващи се дози в схемата на прилагане, както и в случаи на нова поява на някакви неврологични симптоми (вж. точки 4.2 и 4.7).

## Инфекции

Съобщава се за тежки, животозастрашаващи или инфекции с летален изход при пациенти, получаващи ELREXFIO (вж. точка 4.8). Нови или реактивирани се вирусни инфекции са възникнали по време на лечението с ELREXFIO. По време на лечението с ELREXFIO също е възникнала прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (PML).

Не трябва да се започва лечение при пациенти с активни инфекции. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на инфекция преди и по време на терапия с ELREXFIO и да се лекуват според необходимостта. ELREXFIO трябва да се спре въз основа на тежестта на инфекциите, както е посочено в таблица 4 за други нехематологични нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Трябва да бъдат приложени профилактични антимикробни средства (напр. предотвратяване на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и противовирусни средства (напр. предотвратяване на реактивация на херпес зостер) в съответствие с местните терапевтични ръководства.

## Неутропения

Съобщава се за неутропения и фебрилна неутропения при пациенти, получаващи ELREXFIO (вж. точка 4.8).

Пълната кръвна картина трябва да се проследява на изходното ниво и периодично по време на лечението. Лечението с ELREXFIO трябва да се спре, както е посочено в таблица 4 (вж. точка 4.2). Пациентите с неутропения трябва да се проследяват за признаци на инфекция. Трябва да се приложи поддържащо лечение в съответствие с местните терапевтични ръководства.

## Хипогамаглобулинемия

Съобщава се за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи ELREXFIO (вж. точка 4.8).

Нивата на имуноглобулин трябва да се проследяват по време на лечението. Трябва да се обмисли подкожно или интравенозно лечение с имуноглобулини (IVIG), ако нивата на IgG спаднат под 400 mg/dl, и пациентите трябва да се лекуват според местните терапевтични

ръководства, включително предпазни мерки относно инфекция и профилактика с антимикробни средства.

#### Съпътстваща употреба на живи вирусни ваксини

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с ELREXFIO не е проучена. Не се препоръчва ваксиниране с живи вирусни ваксини в рамките на 4 седмици преди първата доза, по време на лечението и за най-малко 4 седмици след лечението.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с ELREXFIO.

Първоначалното освобождаване на цитокини, свързано със започването на ELREXFIO, може да потисне цитохром Р450 (СYP) ензимите. Очаква се най-висок риск от взаимодействие да възникне по време на и до 14 дни след схемата на прилагане на повишаваща се доза, както и по време на и до 14 дни след CRS. През този период трябва да се проследяват токсичността или концентрациите на лекарствения продукт при пациентите, които получават съпътстващо чувствителни СYP субстрати с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, фенитоин, сиролimus и варфарин). Дозата на съпътстващия лекарствен продукт трябва да се коригира според необходимостта.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция

Статусът по отношение на бременност трябва да бъде проверен при жените с детероден потенциал преди започване на лечението с ELREXFIO.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с ELREXFIO и в продължение на 6 месеца след последната доза.

#### Бременност

Няма данни при хора или животни за оценка на риска от употребата на елранатамаб по време на бременност. Известно е, че човешкият имуноглобулин (IgG) преминава през плацентата след първия триместър на бременността. Въз основа на механизма на действие елранатамаб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременни жени, и следователно ELREXFIO не се препоръчва за употреба по време на бременност.

ELREXFIO се свързва с хипогамаглобулинемия и поради това трябва да се обмисли оценка на нивата на имуноглобулин при новородени от майки, лекувани с ELREXFIO.

#### Кърмене

Не е известно дали елранатамаб се екскретира в кърмата при хора или в млякото при животни, оказва влияние на кърмачетата на естествено хранене или образуването на кърма. Известно е, че човешките IgG се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето и поради това не се препоръчва кърмене по време на лечението с ELREXFIO и в продължение на 6 месеца след последната доза.

## Фертилитет

Липсват данни за ефекта на елранатамаб върху фертилитета при хора. Ефектите на елранатамаб върху мъжкия и женския фертилитет не са оценени в проучвания при животни.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

ELREXFIO повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради потенциала за ICANS пациентите, които получават ELREXFIO, са с риск от потиснато ниво на съзнание (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с тежки или потенциално опасни машини по време на и в продължение на 48 часа след завършване на всяка от 2-те стъпаловидно повишаващи се дози, както и в случай на нова поява на неврологична токсичност, до отзвучаване на неврологичните симптоми (вж. точки 4.2 и 4.4).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са CRS (57,9%), анемия (54,1%), неутропения (44,8%), умора (44,3%), инфекция на горните дихателни пътища (38,8%), реакция на мястото на инжектиране (38,3%), диария (37,7%), пневмония (37,2%), тромбоцитопения (36,1%), лимфопения (30,1%), намален апетит (26,8%), пирексия (27,3%), обрив (26,2%), артралгия (25,1%), хипокалиемия (23,0%), гадене (21,3%) и суха кожа (21,3%).

Сериозните нежелани реакции са пневмония (30,6%), сепсис (15,3%), CRS (12,6%), анемия (5,5%), инфекция на горните дихателни пътища (4,9%), инфекция на пикочните пътища (3,3%), фебрилна неутропения (2,7%), диспнея (2,2%) и пирексия (2,2%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 6 са обобщени нежеланите реакции, съобщени от пациенти, които са получавали ELREXFIO според препоръчителната схема на прилагане (N=183 включително 64 пациенти с предходна терапия с ВСМА-насочен конюгат антитяло-лекарство [antibody-drug conjugate, ADC] или терапия с Т-клетки, експресиращи химерен антигенен рецептор [chimeric antigen receptor, CAR]–(подкрепяща кохорта В). Медианата на продължителността на лечението е 4,1 (диапазон: 0,03 до 20,3) месеца. Данните за безопасността на ELREXFIO са оценени и в популацията на всички лекувани пациенти (N=265) и не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции.

Нежеланите реакции са изброени съгласно системно-органната класификация на MedDRA и по честота. Категориите по честота се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, когато е приложимо, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 6. Нежелани реакции при пациенти с множествен миелом, лекувани с ELREXFIO в MagnetisMM-3 с препоръчителната доза**

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота (Всички степени)	N = 183	
			Всяка степен (%)	Степен 3 или 4 (%)
Инфекции и инфестации	Пневмония <sup>а</sup>	Много чести	37,2	24,6
	Сепсис <sup>б</sup>	Много чести	18,0	12,6
	Инфекции на горните дихателни пътища	Много чести	38,8	5,5
	Инфекция на пикочните пътища	Много чести	12,6	4,4
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения	Много чести	44,8	43,2
	Анемия	Много чести	54,1	42,6
	Тромбоцитопения	Много чести	36,1	26,2
	Лимфопения	Много чести	30,1	27,9
	Левкопения	Много чести	17,5	12,6
	Фебрилна неутропения	Чести	2,7	2,7
Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокини	Много чести	57,9	0,5
	Хипогамаглобулинемия	Много чести	14,2	2,7
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Много чести	26,8	1,1
	Хипокалиемия	Много чести	23,0	8,7
	Хипофосфатемия	Чести	6,6	0,5
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия <sup>б</sup>	Много чести	15,8	1,1
	Главоболие	Много чести	19,1	0
	Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS)	Чести	3,3	1,1
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Много чести	19,1	4,9
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести	37,7	1,1
	Гадене	Много чести	21,3	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив <sup>г</sup>	Много чести	26,2	0
	Суха кожа	Много чести	21,3	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Много чести	25,1	1,6
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране	Много чести	38,3	0
	Пирексия	Много чести	27,3	3,3
	Умора	Много чести	44,3	6,0
Изследвания	Повишени трансаминази	Много чести	16,9	5,5

а. Пневмония включва пневмония, COVID-19 пневмония, бронхопулмонална аспергилоза, бактериална инфекция на долните дихателни пътища, вирусна инфекция на долните дихателни пътища, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, аденовирусна пневмония, бактериална пневмония, цитомегаловирусна пневмония, гъбична пневмония, грипна пневмония, пневмония, причинена от *pseudomonas*, вирусна пневмония, атипична пневмония, пневмония, причинена от коронавирус, пневмония, причинена от *haemophilus*, пневмококова пневмония, пневмония, причинена от респираторно синцитиален вирус.

б. Сепсис включва сепсис, бактериемия, бактериемия, свързана с изделие, сепсис, свързан с изделие, бактериемия, причинена от *escherichia*, сепсис, причинен от *escherichia*, сепсис, причинен от *klebsiella*, псевдомонален сепсис, септичен шок, стафилококова бактериемия, стафилококов сепсис, стрептококов сепсис, уросепсис, бактериемия, причинена от *campylobacter*.

- в. Периферна невропатия включва периферна сензорна невропатия, парестезия, периферна сензомоторна невропатия, дизестезия, периферна невропатия, периферна моторна невропатия, синдром на Guillain-Barre, хипоестезия, невралгия, полиневропатия.
- г. Обрив включва екسفолитивен дерматит, генерализиран екسفолитивен дерматит, еритем, синдром на палмарно-плантарна еритроизестезия, обрив, еритематозен обрив, макуларен обрив, макулопапулозен обрив, пустуларен обрив, симетричен, свързан с лекарството интертригенозен и флексуларен екзантем, епидермолиза.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)*

CRS възниква при 57,9% от пациентите, които получават ELREXFIO според препоръчителната схема на прилагане, като CRS степен 1 се наблюдава при 43,7%, степен 2 – при 13,7%, а степен 3 – при 0,5% от пациентите. При повечето пациенти CRS се наблюдава след първата повишаваща се доза (43,2%) или втората повишава се доза (19,1%), като 7,1% от пациентите са със CRS след първата пълна доза за лечение и 1,6% от пациентите - след последваща доза. Рекурентен CRS се наблюдава при 13,1% от пациентите. Медианата на времето до поява на CRS е 2 (диапазон: от 1 до 9) дни след най-скорошната доза с медиана на продължителността 2 (диапазон: от 1 до 19) дни.

При пациентите, развили CRS, свързаните симптоми включват повишена температура (99,0%), хипотония (21,0%) и хипоксия (11,4%), като 33% получават тоцилизумаб (или силтуксимаб), а 15,1% получават кортикостероиди за лечение на CRS.

##### *Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS)*

ICANS възниква при 3,3% от пациентите след лечение с ELREXFIO според препоръчителната схема на прилагане, като степен 1 ICANS се наблюдава при 0,5%, степен 2 при 1,6% и степен 3 при 1,1% от пациентите. По-голямата част от пациентите са с ICANS след първата повишаваща се доза (2,7%), 1 (0,5%) пациент е с ICANS след втората повишаваща се доза и 1 (0,5%) пациент има ICANS след последваща доза. Рекурентен ICANS се наблюдава при 1,1% от пациентите. Медиана на времето до поява е 3 (диапазон: от 1 до 4) дни след последната доза, с медиана на продължителността 2 (диапазон: от 1 до 18) дни.

Появата на ICANS може да е едновременно със CRS, след отзвучаване на CRS или когато няма CRS. Най-честите симптоми на ICANS включват потиснато ниво на съзнание и скорове степен 1 или степен 2 за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (ICE), (вж. таблица 3). От пациентите, които развиват ICANS, 66,7% получават кортикостероиди, 33,3% получават тоцилизумаб (или силтуксимаб), 33,3% получават леветирацетам и 16,7% получават анакинра за лечение на ICANS.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми и признаци

При клинични проучвания не е наблюдавано предозиране. Максималната поносима доза елранатамаб не е определена. В клинични проучвания са прилагани дози до 76 mg веднъж седмично.

## Лечение

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да бъде започнато подходящо поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: все още не е определен

#### Механизъм на действие

Елранатамаб е биспецифично антитяло, ангажиращо Т-клетки, което се свързва с CD3-епсилон върху Т-клетки и е насочено към антигена за узряване на В-клетки (B-cell maturation antigen, BCMA) върху плазмените клетки, плазмобластите и клетките на множествения миелом. Свързването на елранатамаб с BCMA на туморните клетки и CD3 на Т-клетките е независимо от специфичността на нативния Т-клетъчен рецептор (TCR) и не зависи от молекули на главния комплекс на тъканна съвместимост (major histocompatibility, МНС) клас 1. Активирането от елранатамаб на Т-клетките предизвиква провъзпалително освобождаване на цитокини и води до лизис на клетките на множествения миелом.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Имуногенност*

По време на лечението с елранатамаб с препоръчителната доза антилекарствени антитела (ADA) са открити при 8,3% от участниците. Няма доказателства за ефект на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността; данните обаче все още са ограничени.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Рецидивирал или рефрактерен множествен миелом*

Ефикасността на монотерапия с ELREXFIO е оценена при пациенти с рецидивирал или рефрактерен множествен миелом в открито, нерандомизирано, многоцентрово проучване фаза 2 (MagnetisMM-3). В проучването са включени пациенти, които са рефрактерни към най-малко един протеазомен инхибитор (PI), едно имуномодулиращо средство (IMiD) и едно анти-CD38 моноклонално антитяло. В MagnetisMM-3 са включени 123 пациенти, които не са лекувани с предходна BCMA-насочена терапия (основна кохорта А). Пациентите са с измеримо заболяване по критерия на Международната работна група по множествен миелом (International Myeloma Working Group, IMWG) при включването. Проучването включва пациенти със скор по ECOG  $\leq 2$ , задоволителни стойности по отношение функцията на костния мозък на изходното ниво (абсолютен брой на неутрофилите  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , брой на тромбоцитите  $\geq 25 \times 10^9/l$ , ниво на хемоглобин  $\geq 8$  g/dl), бъбречна (CrCL  $\geq 30$  ml/min) и чернодробна [аспартат аминотрансфераза (AST) и аланин трансаминаза (ALT)  $\leq 2,5 \times$  горната граница на нормата (ULN), общ билирубин  $\leq 2 \times$  ULN] функция и фракция на изтласкване на лявата камера  $\geq 40\%$ . Пациентите с тлеещ множествен миелом, активна плазмоклетъчна левкемия, амилоидоза, синдром на полиневропатия (полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, нарушение на моноклоналните плазмени клетки, кожни промени (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, skin changes, POEMS), трансплантация на стволови клетки в рамките на 12 седмици преди включването, активни инфекции и клинично значими невропатии и сърдечносъдово заболяване са изключени от проучването.

Пациентите получават подкожно приложен ELREXFIO със стъпаловидно повишаващи се дози 12 mg на ден 1 и 32 mg на ден 4 от лечението, последвани от пълната доза за лечение ELREXFIO (76 mg) на ден 8 от лечението. След това пациентите получават 76 mg веднъж



седмично. След 24 седмици при пациентите, които постигат категория на IMWG отговор „частичен отговор“ или по-добър с поддържане на отговора в продължение на най-малко 2 месеца, интервалът между прилагането е променен от всяка седмица на всеки 2 седмици (вж. точка 4.2).

От 123-та пациенти, лекувани в основната кохорта А, медианата на възрастта е 68 (диапазон: 36 до 89) години, като 19,5% от пациентите са на възраст  $\geq 75$  години. 44,7% са жени; 58,5% са от бялата раса, 13,0% са азиатци, 8,9% са испано/латиноамериканци и 7,3% са чернокожи. Стадият на заболяването (R-ISS) при включване в проучването е 22,8% в стадий I, 55,3% в стадий II и 15,4% в стадий III. Медианата на времето от първоначалната диагноза множествен миелом до включването е 72,9 (диапазон: от 16 до 228) месеца. Пациентите са получавали медиана от 5 предходни линии на лечение (диапазон: от 2 до 22); като 96,0% са получили  $\geq 3$  предходни линии на лечение. 96,7% са рефрактерни към три класа и 95,9% са рефрактерни към последната им линия на лечение. 68,3% са получили предходна трансплантация на автоложни стволови клетки и 5,7% са получили трансплантация на алогенни стволови клетки. Високорискови цитогенетични данни [t(4;14), t(14;16) или del(17p)] са налични при 25,2% от пациентите. 31,7% от пациентите са с екстремедуларно заболяване [наличие на какъвто и да е плазмоцитом (екстремедуларен и/или парамедуларен) с мекотъканен компонент] според заслепена независима централна оценка (Blinded Independent Central Review, BICR) на изходното ниво.

Резултатите за ефикасност са базирани на честотата и продължителността на отговора (duration of response, DOR) според BICR въз основа на IMWG критериите. Резултатите за ефикасност от основната кохорта А са показани в таблица 7. Медианата (диапазонът) на проследяване от първоначалната доза за пациентите с отговор е 15,2 (2,4, 24,2) месеца.

**Таблица 7. Резултати за ефикасността за MagnetisMM-3 в основната кохорта А**

	<b>Пациенти, които не са получавали ВСМА-насочена терапия (основна кохорта А)</b>
	<b>Всички лекувани (N=123)</b>
<b>Честота на обективен отговор (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95% CI)</b>	75 (61,0%) (51,8, 69,6)
Строг пълен отговор (sCR)	19 (15,4%)
Пълен отговор (CR)	25 (20,3%)
Много добър частичен отговор (VGPR)	25 (20,3%)
Частичен отговор (PR)	6 (4,9%)
<b>Честота на пълен отговор (sCR+CR), n (%) (95% CI)</b>	44 (35,8%) (27,3, 44,9)
<b>Време до първия отговор (месеци)</b>	
Брой респондери	75
Медиана	1,22
Диапазон	(0,9, 7,4)
<b>Продължителност на отговора (DOR) (месеци)</b>	
Брой респондери	75
Медиана (95% CI)	NE (NE, NE)
Процент към 6 месеца (95% CI)	89,1 (79,5, 94,4)
Процент към 9 месеца (95% CI)	80,7 (69,5, 88,1)
Процент към 12 месеца (95% CI)	74,3 (62,3, 83,0)
Процент към 15 месеца (95% CI)	70,8 (58,2, 80,2)
<b>Честота на MRD отрицателен резултат<sup>a</sup> при пациентите, постигнали CR или sCR и оценени за MRD (29 от 44-те пациенти, които достигат CR/sCR са оценени за MRD) n (%) (95% CI (%))</b>	26 (89,7%) (72,7, 97,8)

Съкращения: CI = доверителен интервал; NE = неоченим; MRD = минимална резидуална болест.

- a. По праг  $10^{-5}$ , анализ Next Generation Sequencing clonoSEQ (Adaptive Biotechnologies).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изследванията с ELREXFIO във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на множествен миелом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри са представени като средни геометрични стойности (коефициент на вариация [CV]%) за несвързан елранатамаб, освен ако не е посочено друго.  $C_{max}$  и  $AUC_{tau}$  на елранатамаб след първата подкожна доза се повишава по дозопропорционален начин в рамките на оценените дозови диапазони при подкожно приложение (~ 6 до 76 mg). Медианата на индекса на кумулиране след 24 седмици на ежеседмичен прием спрямо първата подкожна доза елранатамаб 76 mg за  $C_{max}$  и  $AUC_{tau}$  е съответно 6,6 и 11,2 пъти. Прогнозните  $C_{avg}$ ,  $C_{max}$  и  $C_{trough}$  на елранатамаб са представени в таблица 8.

**Таблица 8. Прогнозни фармакокинетични параметри на елранатамаб при препоръчителната доза**

Времева точка	Параметри		
	$C_{avg}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{trough}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
Край на седмичната доза (седмица 24)	32,7 (49%)	33,6 (48%)	31,2 (50%)
Стационарно състояние (прилагане на всеки две седмици) <sup>a,б</sup>	18,4 (57%)	20,1 (55%)	15,9 (64%)

- a. При пациентите, които са постигнали отговор.  
 б. Експозицията в стационарно състояние на елранатамаб на всеки две седмици е приблизително на седмица 48.

### Абсорбция

Прогнозната средна бионаличност на елранатамаб е 56,2% при подкожно приложение. Медианата на  $T_{max}$  след подкожно приложение на елранатамаб в рамките на всички дозови нива варира от 3 до 7 дни.

### Разпределение

Въз основа на популационен фармакокинетичен модел прогнозният среден обем на разпределение на несвързан елранатамаб е 4,78 l, 69% (CV) за централния компартимент и 2,83 l за периферния компартимент.

### Елиминиране

Прогнозната средногеометрична стойност на полуживота на елранатамаб е 22, 64% (CV) дни на седмица 24 след дози 76 mg седмично. Въз основа на популационния фармакокинетичен модел прогнозният среден клирънс на елранатамаб е 0,324 l/ден, 69% (CV).

## Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на елранатамаб въз основа на възрастта (от 36 до 89 години), пола (167 мъже, 154 жени), расата (193 от бялата раса, 49 са азиатци, 29 са чернокожи) и телесното тегло (от 37 до 160 kg).

### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани проучвания на елранатамаб при пациенти с бъбречно увреждане. Резултатите от популационни фармакокинетични анализи показват, че леката степен на бъбречно увреждане ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) или умерената степен на бъбречно увреждане ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) не повлиява значимо фармакокинетиката на елранатамаб. Налични са ограничени данни от пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR по-малка от  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

### *Чернодробно увреждане*

Не са провеждани проучвания на елранатамаб при пациенти с чернодробно увреждане. Резултатите от популационни фармакокинетични анализи сочат, че лекото чернодробно увреждане (общ билирубин  $> 1$  до  $1,5 \times \text{ULN}$  и всяка стойност на AST или общ билирубин  $\leq \text{ULN}$  и  $\text{AST} > \text{ULN}$ ) не повлиява значимо фармакокинетиката на елранатамаб. Липсват данни при пациентите с умерено (общ билирубин  $> 1,5$  до  $3,0 \times \text{ULN}$  и каквато и да е стойност на AST) или тежко (общ билирубин  $> 3,0 \times \text{ULN}$  и каквато и да е стойност на AST) чернодробно увреждане.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на канцерогенния или генотоксичния потенциал на елранатамаб.

### Репродуктивна токсикология и фертилитет

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на ефектите на елранатамаб върху фертилитета, възпроизвеждането и феталното развитие.

В 13-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при полово зрели дългоопашати макаци няма забележими ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи след подкожни дози до  $6 \text{ mg/kg/седмица}$  (приблизително 6,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора въз основа на експозицията според AUC).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Динатриев едетат  
L-хистидин  
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат  
Полисорбат 80  
Захароза  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

2 години.

#### Приготвена спринцовка

Химична и физична стабилност по време на употреба са доказани за 24 часа при 30 °С.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне изключва рисковете за микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение по време на употребата са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °С – 8 °С).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор

1,1 ml разтвор във флакон (от стъкло тип 1) със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка, съдържащ 44 mg елранатамаб.

Опаковка по 1 флакон.

#### ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор

1,9 ml разтвор във флакон (от стъкло тип 1) със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка, съдържащ 76 mg елранатамаб.

Опаковка по 1 флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор се доставя като готов за употреба разтвор, който не се нуждае от разреждане преди приложение. Да не се разклаща.

ELREXFIO е бистър до леко опалесцентен и безцветен до светлокафяв разтвор. Разтворът не трябва да се прилага, ако е с променен цвят или съдържа частици.

При приготвянето и прилагането на ELREXFIO трябва да се използва асептична техника.

#### Инструкции за приготвяне

Флаконите ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор са само за еднократна употреба.

ELREXFIO трябва да се приготвя съгласно инструкциите по-долу (вж. таблица 9) в зависимост от необходимата доза. Предлага се да се използва 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) едnodозов флакон за всяка една от стъпаловидно повишаващите се дози.

**Таблица 9. Указания за приготвяне на ELREXFIO**

<b>Необходима доза</b>	<b>Обем на дозата</b>
12 mg (повишаваща се доза 1)	0,3 ml
32 mg (повишаваща се доза 2)	0,8 ml
76 mg (пълна доза за лечение)	1,9 ml

След пробиване флаконът и спринцовката за прилагане трябва да се използват незабавно. Ако приготвената спринцовка за дозиране не се използва незабавно, съхранявайте спринцовката при температура между 2 °C до 30 °C в продължение на максимум 24 часа.

#### Изхвърляне

Флаконът и оставащото съдържание трябва да се изхвърлят след еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Белгия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1770/001  
EU/1/23/1770/002

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Wyeth BioPharma  
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
САЩ

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company BV  
10 Hoge Wei  
1930 Zaventem  
Белгия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да се увери, че във всяка държава членка, където ELREXFIO се предлага на пазара, всички пациенти/полагачи грижи лица, които се очаква да използват елранатамаб, разполагат с достъп до/им е предоставена сигнална карта на пациента, в която са предоставени информация и обяснения за пациентите относно рисковете от CRS и неврологични токсичности, включително ICANS. Сигналната карта на пациента също така включва предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента, че той/тя получава елранатамаб.

Сигналната карта на пациента ще съдържа следните ключови послания:

- описание на основните признаци и симптоми на CRS и ICANS;
- напомняне, че трябва да останат в близост до лечебното заведение и да бъдат проследявани за признаци и симптоми ежедневно за 48 часа след прилагане на първите 2 стъпаловидно повишаващи се дози;
- описание кога да потърсят спешно медицинска помощ от медицинския специалист или спешна медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми на CRS или ICANS;
- данните за контакт с предписващия лекар.

#### **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
За да се потвърдят ефикасността и безопасността на елранатамаб, показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен множествен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включително имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло и е наблюдавана прогресия на заболяването по време на последната терапия, ПРУ трябва да подаде резултатите от проучване S1071005 – рандомизирано проучване фаза 3 на монотерапия с елранатамаб и елранатамаб + даратумумаб спрямо даратумумаб + помалидомид + дексаметазон при участници с рецидивирал/рефрактерен множествен миелом, които са получили най-малко една предходна линия на лечение, включително леналидомид и PI.	юни 2027 г.
За да се охарактеризира допълнително продължителността на отговора и дългосрочната безопасност при участници с множествен миелом, които са получили най-малко три предходни терапии, включително имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, ПРУ трябва да подаде окончателен доклад от проучването S1071003: открито, многоцентрово, нерандомизирано проучване фаза 2 на елранатамаб като монотерапия при участници с MM, които са рефрактерни към най-малко един PI, едно IMiD и едно анти-CD38 антитяло.	март 2025 г.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (44 mg/1,1 ml)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор  
елранатамаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон 1,1 ml съдържа 44 mg елранатамаб (40 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: динатриев едетат, L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1 флакон (44 mg/1,1 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Само за подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се разклаща.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1770/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН (44 mg/1,1 ml)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ELREXFIO 40 mg/ml инжекция  
елранатамаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

44 mg/1,1 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (76 mg/1,9 ml)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор  
елранатамаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон 1,9 ml съдържа 76 mg елранатамаб (40 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: динатриев едетат, L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1 флакон (76 mg/1,9 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Само за подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се разклаща.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Белгия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1770/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН (76 mg/1,9 ml)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ELREXFIO 40 mg/ml инжекция  
елранатамаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

76 mg/1,9 ml

**6. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор елранатамаб (elranatamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ELREXFIO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ELREXFIO
3. Как се прилага ELREXFIO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ELREXFIO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява ELREXFIO и за какво се използва

ELREXFIO е противораково лекарство, което съдържа активното вещество елранатамаб. То се използва за лечение на възрастни с вид рак на костния мозък, наречен множествен миелом. То се използва самостоятелно при пациенти, чийто рак се е появил отново (рецидивирал) и е вече не се повлиява от предходните лечения (рефрактерен), и които са получили най-малко три други вида лечение и чийто рак се е влошил след получаването на последното лечение.

#### Как действа ELREXFIO

ELREXFIO е антитяло, вид протеин, който е разработен да разпознава и да се свързва със специфични мишени в организма. ELREXFIO е насочен към антигена на узряването на В-клетките (BCMA), който се открива върху раковите клетки на множествения миелом и към клъстера на диференциация 3 (CD3), който се открива върху Т-лимфоцитите, определен вид бели кръвни клетки на имунната система. Това лекарство действа, като се свързва с тези мишени и по този начин събира раковите клетки и Т-клетките заедно. Това помага на имунната Ви система да разруши раковите клетки на множествения миелом.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ELREXFIO

##### ELREXFIO не трябва да Ви се прилага

Ако сте алергични към елранатамаб или някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни дали сте алергични, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи ELREXFIO.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра за всички Ваши заболявания, преди да Ви се приложи ELREXFIO, включително дали сте имали някакви скорошни инфекции.

**Следете за сериозни нежелани реакции.**

**Незабавно информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако развиете някои от следните:**

- Признаци на състояние, известно като синдром на освобождаване на цитокини. Това е сериозна имунна реакция със симптоми като повишена температура, затруднено дишане, втрисане, главоболие, ниско кръвно налягане, учестен сърдечен ритъм, замаяност и повишени нива на чернодробните ензими в кръвта.
- Ефекти върху Вашата нервна система. Симптомите включват обърканост, усещане за намалена бдителност или затруднен говор или писане. Някои от тях може да са признаци на сериозна имунна реакция, наречена синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки.
- Признаци и симптоми на инфекция като повишена температура, втрисане, умора или затруднено дишане.

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от признаците по-горе.

### **ELREXFIO и ваксини**

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи ELREXFIO, ако наскоро сте били или ще бъдете ваксинирани.

Не трябва да Ви се прилагат живи ваксини в рамките на четири седмици преди първата доза ELREXFIO, докато се лекувате с ELREXFIO и за най-малко четири седмици след спиране на лечението с ELREXFIO.

### **Изследвания и прегледи**

**Преди да Ви бъде приложен ELREXFIO**, Вашият лекар ще провери кръвната Ви картина за признаци на инфекция. Ако имате някаква инфекция, тя ще бъде лекувана преди започване на ELREXFIO. Вашият лекар също така ще провери дали сте бременна или кърмите.

**По време на лечението с ELREXFIO** Вашият лекар ще следи състоянието Ви за нежелани реакции. Вашият лекар ще следи за признаци и симптоми на CRS и ICANS в продължение на 48 часа след всяка от Вашите първи две дози ELREXFIO. Също така Вашият лекар редовно ще проверява броя на кръвните клетки, тъй като броят на кръвните клетки и други кръвни компоненти може да намалее.

### **Деца и юноши**

ELREXFIO не е предназначен за деца и юноши на възраст под 18 години. Това е така, тъй като не е известно какъв ще бъде ефектът на лекарството при тях.

### **Други лекарства и ELREXFIO**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства (напр. циклоспорин, фенитоин, сиролимус и варфарин). Това включва лекарства, отпускани без рецепта, и билкови продукти.

### **Бременност и кърмене**

Не е известно дали ELREXFIO оказва влияние върху нероденото дете и дали преминава в кърмата.

### Информация относно бременност за жени

ELREXFIO не се препоръчва по време на бременност.

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи ELREXFIO, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако можете да забременявате, Вашият лекар трябва да направи тест за бременност преди започване на лечението.

Ако забременеете по време на лечението с това лекарство, кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра.

### Контрацепция

Ако можете да забременявате, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след спиране на лечението с ELREXFIO.

### Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението и в продължение на 6 месеца след спиране на лечението с ELREXFIO.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои хора може да чувстват умора, замаяност или обърканост, докато получават ELREXFIO. Не шофирайте, не използвайте инструменти и не работете с машини в продължение на най-малко 48 часа след всяка от Вашите 2 стъпаловидно повишаващи се дози и до отзвучаване на Вашите симптоми или съгласно указанията на Вашия медицински специалист.

### **ELREXFIO съдържа натрий**

ELREXFIO съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как се прилага ELREXFIO**

### **Какво количество се прилага**

Ще получавате ELREXFIO под наблюдението на медицински специалист с опит в противораковото лечение. Препоръчителната доза ELREXFIO е 76 mg, но първите две дози ще бъдат по-ниски.

ELREXFIO се прилага, както следва:

- Ще получите първа повишаваща се доза 12 mg на ден 1 на седмица 1.
- След това ще получите втора повишаваща се доза 32 mg на ден 4 на седмица 1.
- От седмица 2 до седмица 24 (ден 1) ще получите пълната доза за лечение 76 mg веднъж седмично, докато имате полза от ELREXFIO.
- От седмица 25 нататък, Вашият лекар може да промени лечението Ви от веднъж седмично до веднъж на всеки две седмици, докато Вашият рак реагира на лечението с ELREXFIO.

Трябва да останете в близост до лечебно заведение в продължение на 48 часа след всяка от първите две стъпаловидно повишаващи се дози, в случай че получите нежелани реакции. Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции 48 часа след всяка от първите две дози.

### **Как се прилага лекарството**

ELREXFIO винаги ще Ви се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожно). То се прилага в областта на корема или бедрото.

Може да получите реакция на мястото на инжектиране, включително зачервяване на кожата, болка, подуване, образуване на синини, обрив, сърбеж или кървене. Тези ефекти обикновено са леки и отзвучават самостоятелно без необходимост от допълнително лечение.

### **Други лекарства, прилагани по време на лечението с ELREXFIO**

Ще Ви бъдат прилагани лекарства един час преди всяка от Вашите първи три дози ELREXFIO. Те ще помогнат за намаляване на вероятността от нежелани реакции, като синдром на освобождаване на цитокини (вж. точка 4). Тези лекарства може да включват:

- лекарства за намаляване на риска от повишена температура (като парацетамол)
- лекарства за намаляване на риска от възпаление (като кортикостероиди)
- лекарства за намаляване на риска от алергична реакция (антихистамини като дифенхидрамин).

Те може да Ви бъдат прилагани и при по-късни дози ELREXFIO според симптомите, които може да имате след прием на ELREXFIO.

Може да Ви бъдат прилагани и допълнителни лекарства въз основа на симптомите, които сте получили, или Вашата анамнеза.

### **Ако Ви бъде приложена повече от необходимата доза ELREXFIO**

Това лекарство ще Ви бъде прилагано от Вашия лекар или медицинска сестра. В малко вероятния случай да Ви бъде приложено твърде голямо количество от лекарството (предозиране), Вашият лекар ще провери за нежелани реакции.

### **Ако пропуснете планирания час за прилагане на ELREXFIO**

Много е важно да спазите всички планирани часове, за да се гарантира, че лечението действа. Ако пропуснете планиран час, трябва възможно най-скоро да го пренасрочите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Сериозни нежелани реакции**

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите някоя от следните нежелани реакции, които може да са тежки и да доведат до смърт.

### **Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- Синдром на освобождаване на цитокини, сериозна имунна реакция, която може да предизвика повишаване на температурата, затруднено дишане, втрисане, замаяност или световъртеж, учестен сърдечен ритъм, повишени чернодробни ензими в кръвта;
- Ниски нива на неутрофилите (вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите; неутропения);
- Ниски нива на антитела в кръвта, наречени имуноглобулини (хипогамаглобулинемия), които може да доведат до по-голяма вероятност от инфекции;
- Инфекция, която може да включва повишена температура, втрисане, умора или задух.

### **Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки, сериозна имунна реакция, която може да предизвика ефекти върху Вашата нервна система. Някои от симптомите са:
  - чувство на обърканост;
  - чувство на намалена бдителност;
  - затруднен говор или писане.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако получите някои от горепосочените нежелани реакции.

### **Други нежелани реакции**

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.

#### **Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- Нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- Чувство на умора или слабост
- Инфекция в носа и гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)
- Реакции на или в близост до мястото на инжектиране, включително зачервяване на кожата, сърбеж, подуване, болка, образуване на синини, обрив или кръвене
- Диария
- Инфекция на белите дробове (пневмония)
- Понижен брой на тромбоцитите в кръвта (клетки, подпомагащи съсирването на кръвта; тромбоцитопения)
- Намален брой на вид лимфоцити, вид бели кръвни клетки (лимфопения)
- Повишена температура (пирексия)
- Намален апетит
- Обрив
- Суха кожа
- Болка в ставите (артралгия)
- Ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)
- Повдигане (гадене)
- Главоболие
- Затруднено дишане (диспнея)
- Отравяне на кръвта (сепсис)
- Нисък брой на белите кръвни клетки (левкопения)
- Повишаване на нивата на чернодробните ензими в кръвта (повишени трансаминази)
- Увреждане на нерв в краката и/или ръцете, което може да предизвика мравучкане, скованост, болка или загуба на чувствителност (периферна невропатия)
- Инфекция на пикочните пътища

#### **Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- Ниско ниво на фосфати в кръвта (хипофосфатемия)
- Нисък брой на неутрофилите в кръвта с повишена температура (фебрилна неутропения)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате ELREXFIO**

ELREXFIO ще се съхранява в болницата или клиниката от Вашия лекар.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвената спринцовка може да се съхранява за 24 часа до 30 °C .

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна на цвета или други видими признаци на влошаване на качеството.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа ELREXFIO

- Активно вещество: елранатамаб. ELREXFIO се предлага в две опаковки:
  - Един флакон 1,1 ml съдържа 44 mg елранатамаб (40 mg/ml).
  - Един флакон 1,9 ml съдържа 76 mg елранатамаб (40 mg/ml).

Други съставки: натриев едетат, L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции (вижте „ELREXFIO съдържа натрий“ в точка 2).

### Как изглежда ELREXFIO и какво съдържа опаковката

ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор (инжекция) е безцветна до бледокафява течност. ELREXFIO се доставя в две концентрации на активното вещество. Всяка картонена опаковка съдържа 1 стъклен флакон.

### Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Белгия

### Производител

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
B-1930, Zaventem  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **Belgique/België/Belgien**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 52 51 4000

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: +36-1-488-37-00

#### **Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

#### **Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

#### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550-520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.



-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор се доставя като готов за употреба разтвор, който не се нуждае от разреждане преди приложение. Да не се разклаща.

ELREXFIO е бистър до леко опалесцентен и безцветен до светлокафяв разтвор. Разтворът не трябва да се прилага, ако е с променен цвят или съдържа частици.

При приготвянето и приложението на ELREXFIO трябва да се използва асептична техника.

#### Инструкции за приготвяне

Флаконите ELREXFIO 40 mg/ml инжекционен разтвор са само за еднократна употреба.

ELREXFIO трябва да се приготвя съгласно инструкциите по-долу (вж. таблица 1) в зависимост от необходимата доза. Предлага се да се използва 44 mg/1,1 ml (40 mg/ml) еднородов флакон за всяка една от стъпаловидно повишаващите се дози.

**Таблица 1. Указания за приготвяне на ELREXFIO**

Необходима доза	Обем на дозата
12 mg (повишаваща се доза 1)	0,3 ml
32 mg (повишаваща се доза 2)	0,8 ml
76 mg (пълна доза за лечение)	1,9 ml

След пробиване флаконът и спринцовката за прилагане трябва да се използват незабавно. Ако приготвената спринцовка за дозиране не се използва незабавно, съхранявайте спринцовката при температура между 2 °C до 30 °C в продължение на максимум 24 часа.

#### Указания за приложение

ELREXFIO е предназначен само за подкожна инжекция и трябва да се прилага от медицински специалист.

Необходимата доза ELREXFIO трябва да се инжектира в подкожната тъкан на корема (предпочитаното място на инжектиране). ELREXFIO може също да бъде инжектиран в подкожната тъкан на бедрото.

ELREXFIO за подкожна инжекция не трябва да се инжектира в области, където кожата е зачервена, насинена, болезнена, уплътнена или в области, където има белези.

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Изхвърляне

Флаконът и оставащото съдържание трябва да се изхвърлят след еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**  
**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД**  
**УСЛОВИЕ**

**Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:**

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.